

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO INTERNISTA

“NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y DESARROLLO DE
FIBRILACION AURICULAR EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS
ARMADAS No1 ENTRE LOS AÑOS 2003-2011.”

Alvaro Francisco Gudiño Gomezjurado

DIRECTOR: Dr. Hernán Francisco Hervas Ortega

QUITO, 2013

CAPITULO 1

1.1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un conjunto heterogéneo de alteraciones metabólicas caracterizadas por la disminución de la síntesis de insulina o por resistencia periférica a la acción de esta. En nuestro país desde el año 1989 se constituyó en una de las diez primeras causas de mortalidad y en el año 2008 ocupó el primer lugar con una tasa acumulada de 25.4% por 10.000 habitantes. (Diez primeras causas de morbilidad y mortalidad en el año 2009 y evolución de las 10 primeras causas de mortalidad 1979-2009) (30).

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples complicaciones especialmente de tipo cardiovascular como son la cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica sin embargo, en los últimos años ha surgido un nuevo interés por demostrar que la DM tipo 2 pudiera estar relacionada con una nueva complicación como es la Fibrilación Auricular (FA), ya que varios factores de riesgo son compartidos por ambas entidades. (51, 89)

En años recientes múltiples estudios observacionales han tratado de demostrar esta relación con resultados dispares y sin llegar a comprender adecuadamente los mecanismos por los cuales la DM tipo 2 puede llevar al desarrollo de FA. El presente trabajo intenta demostrar de existir asociación entre estas dos patologías y de ser el caso, cual es el riesgo de que una persona con DM tipo 2 pueda llegar a desarrollar FA. (52)

1.2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente se calcula que hay 246 millones de personas afectadas con DM tipo 2 y se espera que para el año 2025 aumente a 380 millones de casos. Es más frecuente en personas mayores de 60 años de edad. El 11.8% son varones y el 10.8% son mujeres. La mayor parte de los casos se presenta en personas afro-descendientes (12.6%) con un costo anual de \$ 174 billones de dólares (3, 6, 7, 41, 73, 89).

Por otro lado la FA es la arritmia de diagnóstico más común aún en ausencia de insuficiencia cardíaca o antecedente de infarto agudo de miocardio. Afecta a más de 2,3 millones de americanos y a más de 6 millones de personas en Europa. Desde 1985 a 1999 la incidencia de FA aumentó de 800.000 casos a más de 2 millones siendo más común en los varones y en personas ancianas. La prevalencia en personas menores de 55 años es del 0,1% comparado con las personas octogenarias que varía entre el 10% a 20%, con una incidencia anual del 0.69% al 1.64% (7, 19, 26,56, 102, 110).

En el año 2020 se estima que habrá 3 millones de nuevos casos de FA en los EEUU y para el año 2050 la prevalencia será 2.5 veces con una previsión de hasta 10 millones de nuevos casos mayoritariamente en personas mayores de 50 años. En los varones la edad media de presentación oscila entre los 65 años y 74 años con una incidencia media entre 0.9% a 1.8%, mientras que en aquellos comprendidos entre los 75 años y 84 años la incidencia va de 1.8% a 4.3%. En cambio, en las mujeres la incidencia es de 0.5% a 2.2% al año, igualándose esta relación entre ambos sexos, a medida que la edad aumenta (14, 39, 100,105).

Los gastos médicos por paciente con FA van entre \$10.000 a \$ 14.200 anuales en los Estados Unidos y entre €450 a €3.000 por año en Europa lo que representó un aumento en el costo de los servicios de salud en general entre \$1.168 a \$6.936 dado al tiempo mayor de estadía hospitalaria por FA en relación a aquellos sin FA (15, 125).

Varios estudios observacionales han demostrado la asociación entre el pobre control de la diabetes y un mayor riesgo de desarrollar FA Huxley et al demostraron que por cada unidad de HbA1C que aumenta sobre 7% existe 1% más de riesgo de desarrollar FA (58, 85,109).

Otros estudios demostraron resultados similares como el estudio ARIC (The Atherosclerotic Risk in Communities) que determinó que por cada 10mg/dl que aumentó la glucemia en ayunas por encima de 125mg/dl se asoció como factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA Hazard Ratio (HR) 1.03 (IC 95% 1.01-1.15) (51, 110).

Por tanto dada la alta prevalencia de estas dos patologías es importante determinar si en nuestra población existe algún grado de correlación entre DM tipo 2 y FA y de esta manera establecer si un adecuado control diabético puede evitar el desarrollo de este tipo de arritmia.

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FA y la DM tipo 2 son dos patologías comúnmente diagnosticadas en nuestro medio y en caso de la Diabetes Mellitus en los últimos años se ha convertido en la principal causa de morbi-mortalidad en nuestro país.

Por tanto es importante determinar si existe alguna relación entre ambas patologías ya que este hallazgo constituiría un importante fundamento para evitar que una persona diabética llegue a desarrollar una comorbilidad de tan difícil y costoso manejo y que en ocasiones pueda dejar consecuencias irreversibles como es la FA.

Para este fin se intenta determinar si los pacientes diabéticos con mal control de su enfermedad, definida a partir de valores de HbA1C superiores a 7%, presentan mayor riesgo de presentar FA, para lo cual se realizó un estudio transversal retrospectivo tipo prevalencia entre los años 2003 y 2011 en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N° 1.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general.

Comprobar que un inadecuado control de la DM tipo 2 a través de niveles de HbA1C mayores a 7% es factor de riesgo independiente para Fibrilación Auricular.

1.4.2. Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de Fibrilación Auricular en pacientes diabéticos del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1

Construir un modelo de predicción que determine cuáles son los factores de riesgo más importantes para que un paciente diabético pueda desarrollar Fibrilación Auricular.

1.5. HIPOTESIS

El nivel de HbA1C mayor a 7% es factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA en pacientes con DM tipo 2 mal controlada.

CAPITULO 2

2.1. MARCO TEORICO

La DM se divide en dos tipos, DM tipo 1 la cual es de origen autoinmune y se caracteriza por la pérdida completa de la síntesis de insulina por destrucción de las células β pancreáticas y DM tipo 2 que es más frecuente que la anterior y se caracteriza por un aumento de la resistencia periférica a la insulina y una inadecuada respuesta compensadora por parte del páncreas (89).

Los criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de DM tipo 2 por la American Diabetes Association en el 2011 son (89):

- Glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dL en más de una ocasión. Definido el período de ayunas como un lapso de al menos 8 horas sin ingesta de alimentos calóricos.
- Glucosa en plasma igual o superior a 200 mg/dL 2 horas después del examen de Tolerancia Oral a la Glucosa (sobrecarga con 75 g de glucosa, según describe la Organización Mundial de la Salud).
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o con una crisis hiperglucémica, y con valores de glucosa plasmática obtenida de forma aleatoria igual o superior a 200 mg/dL.
- HbA1c igual o superior a 6.5%. La prueba debe ser realizada en un laboratorio usando un método certificado por el NGSP (Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada, de Estados Unidos, por sus siglas en inglés).

El control inadecuado de la DM tipo 2 lleva a múltiples complicaciones las cuales han sido clasificadas como microvasculares (retinopatía, nefropatía y disfunción endotelial) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad

vascular periférica) (129). Varios estudios (UGDP, UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) han demostrado que el mal control de la diabetes se asocia entre 3 y 4 veces el riesgo de presentar eventos cardiovasculares y 10 veces más la posibilidad de presentar enfermedad vascular periférica con una mortalidad acumulada 5 veces mayor comparada con personas sin diagnóstico de DM tipo 2 (10, 60,126).

2.1.1. FISIOLOGIA DEL PANCREAS ENDOCRINO

La insulina es una hormona proteica secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se encuentra formada por dos cadenas peptídicas A y B de 21 y 30 aminoácidos respectivamente unidas mediante enlaces covalentes, dos puentes disulfuros y un puente intracatenario. La insulina se origina a partir de un péptido precursor denominado preproinsulina la cual penetra en el retículo endoplasmático rugoso y por acción de una peptidasa se transforma en proinsulina. La proinsulina es transportada al aparato de Golgi donde es almacenada en gránulos de secreción. Durante la maduración de estos gránulos actúan dos endopeptidasas (PC1 y PC2) y una carboxipeptidasa que escinde la proinsulina en insulina y péptido C (42).

La secreción de insulina es un proceso complejo y se produce a partir del estímulo de varios compuestos como: diversos nutrientes, hormonas, neurotransmisores o drogas sin embargo, el más importante de estos es la glucosa. Este metabolito es transportado dentro de la célula β por intermedio de los transportadores denominados GLUT, especialmente el GLUT2. Una vez que la glucosa ingresa dentro de la célula β esta sufre un proceso de oxidación vía ciclo de Krebs para generar ATP, lo que hace que se eleve la relación ATP/ADP. Este aumento de ATP sobre el ADP permite la salida de potasio del espacio intracelular a través de los canales de K ATP dependientes permitiendo que la membrana se despolarice dejando que el calcio extracelular ingrese dentro de la célula por intermedio de canales de Ca^{++} produciéndose finalmente la liberación de insulina por exocitosis a partir de los gránulos almacenadores (4, 40, 42).

Durante el proceso de secreción de la insulina se produce la liberación de amilina la cual, bajo condiciones fisiológicas, inhibe la síntesis de glucagon y ayuda a mantener la homeostasis de la glucosa (42).

A nivel periférico la insulina es una potente hormona inhibitoria de neoglucogénesis, aumenta la captación de glucosa a nivel periférico (tejido esplacnico, tejido muscular) , aumenta la síntesis de lípidos y disminuye la liberación de ácidos grasos libres a partir de los triglicéridos (4, 29, 42).

El 50% de la glucosa proveniente de los alimentos es utilizada por el cerebro y el tejido nervioso y el 25% a nivel del tejido esplácnico mediante mecanismos independientes de la acción de la insulina, mientras que el restante 25% se utiliza en tejidos dependientes de insulina como los músculos (80% a 85%) y tejido adiposo (4% a 5%) (42).

En cambio, durante el ayuno el 85% de la glucosa endógena es producida a nivel hepático y el 15% restante a nivel renal mediante los procesos de glucogenólisis y la neoglucogénesis. La glucosa que es producida a una tasa 2mg/Kg/min permite cubrir la necesidad de órganos vitales como el cerebro que necesita de un flujo constante de glucosa de aproximadamente 1 a 2mg/Kg/min (29).

La insulina actúa a través de receptor de insulina que es una glucoproteína formada por dos subunidades α , dos subunidades β ligadas por enlaces disulfuro. Las dos subunidades α son enteramente extracelulares y contienen el sitio de unión a la insulina. La subunidad β tiene un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular el cual posee actividad de tipo tirosina cinasa y su activación es el primer paso en la acción de la insulina sobre su receptor. Posterior a la fosforilación y activación de la tirosina cinasa se activan varias proteínas a nivel intracelular siendo la más importante la IRS-1 (insuline-receptor-substrato) que actúa como proteína de acoplamiento con una subunidad de 85KDa

dependiente de la fosfatidilinositol 3 cinasa lo que lleva a la activación de esta enzima permitiendo el transporte de glucosa al interior celular (29).

El transporte de la glucosa al interior de la célula se produce a través de 5 clases de receptores facilitadores de la entrada de glucosa y distribuidos ampliamente en los diferentes órganos. El tipo GLUT- 4 está distribuido en los tejidos insulinosensibles cuya expresión es dependiente de la concentración de insulina, en cambio el tipo GLUT-1 está ampliamente distribuido en los tejidos insulino-independientes como cerebro, eritrocitos, tejido esplácnico y en menor proporción en el músculo y tejido adiposo y su expresión es independiente de la concentración de insulina. En cambio el tipo GLUT -2 predomina a nivel hepático y pancreático y a nivel de las células β su función es únicamente como sensor de los niveles de glucosa (29).

Una vez transportada la glucosa al interior celular es metabolizada a glucosa 6-fosfato por acción de la hexocinasa. Las hexocinasas de tipo I, II, III tienen alta afinidad por la glucosa y actúan como reguladores de la generación de glucosa-6-fosfato en cambio la de tipo IV, también denominada glucocinasa, tiene baja afinidad por la glucosa y no inhibe la producción de glucosa-6-fosfato (29).

Una vez que la glucosa es fosforilada por acción de la hexocinasa esta puede tomar dos caminos. Convertirse en glucógeno o ser metabolizada por la vía glucolítica. De la glucosa que ingresa a la vía glucolítica el 90% es oxidada y el 10% restante es liberado como lactato. La síntesis de glucógeno es mediada por la acción de la glucógeno sintasa la cual es regulada por procesos de fosforilación y desfosforilación. En cambio sí ingresa a la vía glucolítica la acción de la fosfofructocinasa y de la fosfatodeshidrogenasa son esenciales para regular este proceso (29).

Posterior a la infusión de glucosa, los niveles de insulina se elevan rápidamente dentro de los 10 primeros minutos y luego se mantiene la secreción basal mientras los niveles de glucosa se mantengan elevados. Sin embargo, cuando la glucosa es administrada por vía oral la secreción de insulina es mucho mayor y se debe principalmente al efecto de los péptidos denominados incretinas: GLP-1 (glucagón-like-peptide-1) y GIP (glucose dependent-insulinotropic polypeptide) los cuales se sintetizan en las células L neuroendocrinas del yeyuno y solamente se secretan en respuesta a la elevada concentración de carbohidratos a nivel intrainestinal. La cantidad secretada de GLP-1 es menor que la de GIP sin embargo, la GLP-1 es más potente en su acción por lo que es la incretina más importante a nivel funcional (4, 29).

Por otro lado el glucagón es otra hormona producida a nivel de las células α de los islotes pancreáticos, este actúa como una hormona antiinsular promoviendo la glucogenólisis y la neoglucogénesis, permitiendo que en el ayuno se mantengan los niveles basales de glucosa a través de la producción hepática que es clave para el funcionamiento de ciertos órganos como el cerebro, sin embargo durante el estado posabsortivo su secreción es limitada por los altos niveles de insulina disminuyendo la producción hepática de glucosa y manteniendo la homeostasis de los valores de glucemia posprandial (29).

2.1.2. MECANISMOS DE INSULINORESISTENCIA

La DM tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la presencia de hiperglucemia, insulino resistencia, disfunción de las células β pancreáticas, aumento de la síntesis de glucagón y disfunción de las incretinas (4, 20, 34, 54, 116).

Varios factores ambientales como la inactividad física, una dieta rica en grasa, el hábito tabáquico, cambios antropométricos de la distribución de la grasa corporal, alteración

neurohormonal e incremento del estrés oxidativo, disminuyen la secreción de insulina y alteran la sensibilidad periférica. (34, 93). Así también, existe evidencia de que varios genes estarían implicados en el desarrollo de la enfermedad dentro de los cuales podemos identificar a los genes *TCF7L2*, *MTNR1B*, *GCK*, *GCKR*, *G6PC2* Y *PPARGC1A* (4, 6, 34,38, 106).

Sin embargo, la obesidad constituye el principal factor predisponente para el desarrollo de insulinoresistencia la cual está presente hasta en el 35% de personas adultas no diabéticas y en el 90% a 95% de las personas diabéticas. El tejido adiposo tiene la capacidad de almacenar importantes cantidades de energía en forma de triglicéridos con alta capacidad de lipólisis y baja sensibilidad a la insulina. Varios estudios han demostrado que el antecedente de macrosomia fetal y de obesidad materna durante el embarazo predispone al desarrollo de DM tipo 2 en la descendencia, ya que el exceso de ingesta calórica de la madre induce a una mayor producción fetal de insulina y de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) lo que promueve el depósito de tejido adiposo en el feto. (10, 20, 29, 67, 92, 107, 116)

Cuando existe un desbalance entre la ingesta y el gasto energético se producen varios cambios adaptativos a nivel del tejido adiposo haciendo que las células grasas puedan incrementar en número como en su tamaño (20 veces más en su diámetro y cientos de veces más en su volumen) facilitando que este exceso de lípidos se deposite tanto intercelularmente como intracelularmente. Los depósitos intercelulares secretan una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, mientras que los depósitos intracelulares son metabólicamente más activos ya que se transforman a acilCoA a través de la enzima palmitoil-carnitin- transferasa que luego es captada por la mitocondria y metabolizada por la β - oxidación, sin embargo, cuando la cantidad de ácidos grasos es mayor se producen compuestos intermedios como las ceramidas y el diacilglicerol que son productos citotóxicos e inducen la liberación de citocinas inflamatorias como: IL-1,IL-6, IL-18 y la activación de varias cinasas como: serina/treonina cinasa, proteincinasa C, IKB-cinasa- β , JunN-terminal cinasa; también, altera la relación adiponectina/resistina-visfatina, aumenta la síntesis de selectina P, TNF- α , de proteína C reactiva (PCR), proteína ligadora de retinol (RBP-4), leptina, angiotensinógeno e IGF-1; lo

que se traduce en disminución del número y la sensibilidad de los receptores de insulina y de los transportadores de glucosa GLUT-4 favoreciendo la insulinoresistencia lo que clínicamente se manifestará como eventos aterotromboticos. (21, 29, 40, 42, 61, 67, 107, 118)

Cuando una persona se encuentra en ayuno los ácidos grasos libres son fuente primaria de energía y en ausencia de glucosa, estimulan al páncreas para permitir la liberación de insulina, la cual por retroalimentación negativa impide la exagerada liberación de ácidos grasos libres dado su efecto anilipolítico. Sin embargo en pacientes con DM tipo 2 y obesidad la exagerada liberación de ácidos grasos libres hace que las células β se vuelvan insensibles a este mecanismo de autorregulación permitiendo el aumento de su síntesis así como el incremento de la producción de glucosa a nivel hepático lo que lleva a un mayor depósito de triglicéridos a nivel muscular, hepático y pancreático aumentando la insulinoresistencia y disminuyendo la captación de glucosa a nivel muscular (34,42,92).

Clínicamente, en las primeras fases de la insulinoresistencia cuando existe una leve elevación de los niveles de glucemia (120mg/dl a 140mg/dl) se produce hiperinsulinismo compensatorio no obstante, a medida que progresa la enfermedad la producción de insulina decae aumentando la producción hepática de glucosa lo que se traduce en el desarrollo de DM tipo 2. (29, 34, 40).

El segundo mecanismo implicado en la patogénesis de la DM tipo 2 es la destrucción de las células β pancreáticas reportándose este fenómeno hasta en un 60% de los pacientes (4, 42).

En los primeros años de vida las células β sufren un proceso de expansión mediante un fenómeno de autorreplicación que se encuentra bajo el equilibrio de mecanismos de proliferación y apoptosis sin embargo ciertos factores como la edad, la hiperglucemia sostenida, o el exceso de ácidos grasos libres hacen que este equilibrio se altere aumentando la

apoptosis celular (incrementa la producción de IL-1 β , aumenta la generación de Fas y disminuye la concentración de la proteína inhibitoria de la caspasa 8) (31, 34, 54).

Bajo condiciones fisiológicas tanto la glucosa como los ácidos grasos libres estimulan la síntesis y liberación de insulina en el páncreas sin embargo, cuando las células β pancreáticas están expuestas crónicamente a niveles elevados de ácidos grasos pierden esta capacidad ya que al existir una relación competitiva entre estos dos sustratos hace que los ácidos grasos sean utilizados como fuente principal de energía disminuyendo la oxidación de la glucosa lo que va en detrimento de la capacidad de secretar insulina (29).

El tercer mecanismo implicado es el efecto que tiene la amilina la cual se sintetiza a nivel de los islotes pancreáticos y es co-secretada con la insulina. En ciertas circunstancias como la obesidad o la DM tipo 2 existe una elevada tasa de producción de amilina la cual se deposita en los espacios sinusoidales en proximidad de las células β pancreáticas lo que supondría un efecto tóxico a ese nivel (29).

Finalmente otras condiciones que podrían llevar a este estado es el antecedente de pancreatitis, trauma, infecciones (rubeola congénita, virus coxaquie, citomegalovirus, entre otros) antecedente de pancreatectomía, cáncer pancreático, glucagonoma (producción aumentada de glucagón) feocromocitoma (producción aumentada de epinefrina) o por el incremento de la síntesis de cortisol como en la enfermedad de Cushing (89).

2.1.3. GENERACIÓN DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLUCOSILACIÓN AVANZADA.

Uno de los efectos que ha suscitado interés es la capacidad que tiene la glucosa de reaccionar con otros elementos como las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y formar AGEs (productos

finales de la glucosilación, por sus siglas en inglés) en un proceso descrito originalmente por Maillard en 1916 (119).

Los AGEs son moléculas bioactivas implicadas en el proceso de envejecimiento celular, aterosclerosis y daño vascular. Los AGEs se generan a partir de dos fuentes, la primera que es exógena a través de los alimentos especialmente de origen animal cuando son procesados a altas temperaturas y la endógena en aquellas personas sometidas a niveles de glucosa crónicamente elevados, como es el caso de la DM tipo 2. (119) La formación de AGEs es un proceso que tarda varios años e inicia con la reacción de la glucosa y varios productos derivados de las proteínas (las proteínas de matriz extracelular, mielina, cartílago y lente de cristalino) , lípidos o aminoácidos, conocidos como productos de Amadori (por ej. HbA1C o fructosamina), posteriormente estos productos sufren un reordenamiento y fragmentación de sus cadenas por múltiples reacciones de oxidación y deshidratación lo que a la larga llevará a la formación de AGEs (8).

Los AGEs actúan a través de su receptor denominado RAGE el cual es un receptor multiligando que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, se expresa sobre varias células incluyendo el endotelio vascular, el sistema mononuclear fagocítico, linfocitos, y neuronas. Su expresión se ha visto aumentada en procesos inflamatorios crónicos como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, aterosclerosis, amiloidosis, enfermedad de Alzheimer y DM tipo 2 los cuales estarían relacionados directamente con el apareamiento de los fenómenos macro y microvasculares. (8, 23, 84, 111, 113, 127)

Este receptor está formado por un dominio extracelular, un complejo transmembrana, y una porción citoplasmática de 43 aminoácidos. La estimulación de este receptor permite la activación de varios mediadores inflamatorios como el NF- κ B, ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) MAPK, SAPK (protein cinasa activada por estrés), JNK, Rho, GTPasas, P13K, JAK/STAT. Al activarse cualquiera de estos mediadores se produce un efecto

de retroalimentación positiva ya que inducen la formación de nuevos receptores RAGEs lo que a su vez permitirá la activación de más mediadores inflamatorios (8, 101,113).

La generación del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ estimulará la formación de NADPH oxidasa y esta a su vez la síntesis de mediadores como CDC42, RAC-1, MAPKs, p21, ERKs, p38, MAPK, y PKC lo que permitirá la liberación de factores de crecimiento y citocinas como VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, $\text{TGF-}\beta\text{1}$, CTGF (factor de crecimiento derivado del tejido conectivo), TNF-alfa, radicales libres, eicosanoides, IL-1e IL-6 lo que llevará a un aumento de la apoptosis celular (8, 10).

A nivel cardiovascular y bajo condiciones fisiológicas la principal fuente de energía del corazón son los ácidos grasos libres, sin embargo en circunstancias que aumentan la demanda la glucosa se constituye en la principal fuente de ATP (23).

Sin embargo, en las personas diabéticas existe una alteración en el sistema de transporte de glucosa por disminución de los transportadores GLUT-1 y GLUT-4 en la célula cardiaca por lo que la única fuente de energía es a partir de la β oxidación de ácidos grasos. Este cambio en la vía metabólica hace que la enzima piruvato deshidrogenasa se inhiba permitiendo que varios productos intermedios de la vía glucolítica se acumulen en las células miocárdicas provocando aumento de la apoptosis, la formación de AGEs y aumentando el remodelamiento auriculo-ventricular convirtiéndose de este forma en el lecho para el apareamiento de arritmias como la Fibrilación Auricular (112).

A nivel del miocardio auricular el complejo AGE-RAGE promueve la activación de varias isoformas de la proteincinasa C, lo que conlleva al incremento de la actividad de las enzimas hexosamina y aldosa reductasa que catalizan la reducción de los grupos carbonilo dependientes de NADPH y la conversión de glucosa a sorbitol que por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa es oxidado a fructosa a cambio de una molécula de NAD^+ , esto induce

la generación de mediadores proinflamatorios que a la larga terminaran provocando daño a nivel estructural en la musculatura cardiaca (90,91, 94, 100, 104, 111).

2.1.4 PATOGENESIS DE LA FIBRILACION AURICULAR

Dos mecanismos se han propuesto para el inicio y perpetuación de la FA. El primero se desencadena a partir de un foco de actividad eléctrica ectópica y el segundo por presencia de múltiples circuitos de reentrada capaces de alterar la duración del periodo refractario efectivo. Ambos mecanismos son complementarios y no excluyentes entre ellos (63, 74 ,80, 102).

El mecanismo asociado a un foco de actividad eléctrica ectópica, acontece cuando el estímulo se origina en una zona específica del corazón, por ejemplo, en los pliegues musculares de la desembocadura de las venas pulmonares, en la aurícula izquierda dilatada, en la porción proximal de la vena cava superior o en el ligamento de Marshall, que actúan como marcapasos aislados a la actividad del nodo sinusal (74,75, 80, 102).

El segundo mecanismo depende del balance entre la refractariedad celular y la velocidad de conducción del impulso. Si el período refractario absoluto se acorta durante la fase 0 del potencial de acción y la velocidad del impulso se enlentece, la posibilidad de que se perpetué el proceso de reentrada es alta. En cambio, si el período refractario efectivo se extiende y la velocidad de conducción aumenta, la reentrada termina. Este mecanismo depende principalmente del bloqueo de las vías de conducción intraauriculares, de la disociación en la transmisión del impulso intraauricular y del efecto arritmogénico de varios mediadores inflamatorios (63,75, 102).

La propagación del impulso eléctrico tiene la forma de espiral y se hace a través de los fibroblastos depositados sobre el tejido auricular gracias a su capacidad para despolarizar las células circundantes en función de su alta excitabilidad (63,74, 102).

El mecanismo molecular del aparecimiento de estos fenómenos es el proceso de fibrosis y remodelación celular mediados por varios mecanismos proinflamatorios entre los que se destaca el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) que a través de la angiotensina II induce a la fibrosis auricular y a la hipertrofia miocárdica secundarias a la estimulación de factores mitógenos mediados por la actividad de varias enzimas con actividad de proteincinasa, lo que lleva a daño de los canales iónicos, disrupción de las uniones celulares, alteración en el sistema de recaptación del calcio intracelular, y activación de los mediadores del mecanismo de estrés oxidativo. Todo esto depende de la interacción de la angiotensina II con sus receptores AT1 que promueven el mecanismo inflamatorio y AT2 con efecto contrario. Esta es la razón para que se haya propuesto la utilización de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina (IECAS o ARA) como “fármacos antiarrítmicos”, sin embargo, hasta la fecha no hay ningún estudio que valide esta indicación (14,57, 100,103, 120).

Otro aspecto, es la influencia del sistema nervioso autónomo y el desequilibrio entre el estímulo adrenérgico-colinérgico que favorecen al incremento del número de células capaces de despolarizar y generar un nuevo potencial de acción permitiendo el aparecimiento de latidos prematuros y posterior desarrollo de FA (63, 102).

Varios mediadores, como el neuropéptido Y, que se libera a partir de las fibras nerviosas simpáticas posganglionares están aumentados en el nodo sinusal y en el tejido auricular de los pacientes con FA. Por otra parte, la sustancia P propia de las fibras parasimpáticas, se encuentra en menor cantidad en estos pacientes y en muchos casos sirve de marcador de pronóstico para el desarrollo de FA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (63, 74, 46, 102).

También se han identificado alteraciones en los canales iónicos, especialmente asociados a la disminución de la actividad de los canales de calcio tipo L y aumento de la actividad de los canales de potasio dependientes de acetilcolina (102).

El proceso de remodelación es dependiente del depósito de colágeno sobre el miocardio auricular que está influenciado por el complejo enzimático de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) y especialmente por la MMP-2 que se asocia a incremento de fibrosis celular y disminución de la síntesis del inhibidor de las MMP-2, (TIMP-2) (63, 44, 102).

Otro aspecto inherente al proceso inflamatorio es la disminución de la producción de óxido nítrico secundario a la disfunción endotelial. Esto acontece por pérdida del flujo laminar, tornándose pulsátil en pacientes con FA lo que se inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, sin que la cardioversión a ritmo sinusal pueda restablecer esta propiedad (45, 63, 102).

El incremento de varios mediadores proinflamatorios es una constante en pacientes con FA. Por ejemplo, el Factor Transformador de Crecimiento Beta ($TGF-\beta$) induce la vacuolización de los miocitos, la fibrosis intersticial y el daño de los núcleos celulares (63).

Otro mediador inflamatorio es la proteína C reactiva (PCR) que promueve la síntesis de fibrinógeno, PAI-1 y amiloide sérico tipo A, este último, desplaza la apolipoproteína A1 de la molécula de HDL_3 lo que hace que esta lipoproteína pase a hígado y a los tejidos periféricos donde se liga a los macrófagos causando el incremento de los niveles de RCP ocasionando la expresión de moléculas de adhesión y de quimioatrayentes que responden al estímulo de las citocinas IL-1 e IL-6 que favorecen al daño sobre la membrana celular, a la depleción de las reservas de energía, al aumento de la apoptosis celular y al incremento de los reactantes producto del metabolismo oxidativo (2, 64).

El daño sobre la membrana celular hace que los fosfolípidos de membrana queden expuestos permitiendo su unión a la RCP, favoreciendo la activación del complemento y la consecuente formación de complejos con las fracciones C3 y C4 que activan a la fosfolipasa A2 originando la apoptosis celular (88).

El remodelamiento celular ocasiona el aumento de tamaño de la aurícula izquierda que se manifiesta por hipertrofia celular en los cortes histológicos, a más del incremento en el

número de miofilamentos, mitocondrias y ribosomas. Es posible observar también aumento de las bandas Z con distribución anormal, fibrosis intersticial en forma de parches y aumento patológico de fibras elásticas (56,63).

Otro aspecto de reciente interés es la activación de los canales iónicos mecano-sensibles SAC (Stretch Activated ion Channels, por sus siglas en inglés) dependientes de Ca^{++} debido al estímulo de las integrinas o por cambios en el pH celular (27, 100, 104).

Los lípidos juegan un papel importante dentro de la patogénesis de la FA. Recientes estudios han demostrado que la disminución en los niveles de HDL se asocia con mayor riesgo de desarrollar FA. Las estatinas, que son fármacos usados para el manejo de las dislipidemias, han demostrado tener papel citoprotector gracias a su efecto antiinflamatorio a nivel celular ya que inhiben a los isoprenoides derivados del ácido mevalónico (farnesil pirofosfato y geranilpirofosfato), lo que regula a varias proteínas dependientes de GTP como Ras, RhoA y Rac1, con la consecuente disminución de NADPH e impidiendo la producción de especies reactivas del oxígeno que son indispensables en la respuesta inflamatoria y en el estrés oxidativo (87, 99, 100, 121).

Otro mecanismo inherente a las estatinas es la capacidad de incrementar la síntesis de óxido nítrico mediante la estimulación de la enzima óxido nítrico sintasa. Así, favorece la expresión del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la consecuente disminución de endotelina 1 que actúa como potente vasoconstrictor y mitógeno (99, 100).

Entre otros efectos de estas moléculas a nivel endotelial se puede mencionar la disminución en la expresión de las moléculas MHC-II, inhibición en la expresión de CD-40 de la membrana celular, y de la síntesis de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{INF-}\gamma$ e IL-6 (1, 82, 99, 100, 114).

En general las estatinas inhiben el proceso inflamatorio, actúan como antioxidantes, evitan la disfunción endotelial, bloquean la activación neurohumoral, previenen la disfunción de los canales iónicos y disminuyen la expresión de los receptores para aldosterona y angiotensina II. Sin embargo, y pese a sus múltiples efectos beneficiosos identificados en estudios *in vitro*, no

se ha conseguido demostrar mediante estudios clínicos la capacidad para prevenir el desarrollo de FA (1,99).

La utilización terapéutica de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, especialmente en pacientes posquirúrgicos, en la prevención del apareamiento de FA ha sido propuesta recientemente. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico son componentes de la membranas celular y regulan la actividad de varias proteínas trans membrana (100).

Estudios de laboratorio han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados actúan sobre el acortamiento del periodo refractario absoluto; previniendo la inducibilidad de FA, atenúan los cambios estructurales a nivel miocárdico, previenen la disfunción de las conexinas Cx 40 y Cx 43, disminuye la sobrecarga de calcio intracelular y en último término inhiben la apoptosis celular. No obstante, y al igual que las estatinas su uso frecuente no ha demostrado prevenir el desarrollo de FA y en algunos casos, como el de las personas jóvenes, pueden tener efecto proarritmogénico (69, 100).

Dado que el mecanismo inflamatorio tiene un papel preponderante en la patogénesis de la FA, el uso de los corticoides podría ayudar a prevenir el proceso de remodelación eléctrica al atenuar la respuesta inflamatoria conforme ha sido demostrado recientemente. Su uso indujo la disminución en los niveles de PCR, y de la mieloperoxidasa. Sin embargo, en estudios clínicos posteriores se estableció la relación entre su uso y el efecto arritmogénico a consecuencia del aumento de la permeabilidad de los canales de K^+ con la consecuente alteración de la estabilidad de la membrana celular. Además, los mineralocorticoides produjeron mayor absorción de sodio y agua a nivel renal lo que promovió el desarrollo de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en las personas que fueron sometidas a este tratamiento (27, 100).

2.1.5 GENETICA DE LA FIBRILACION AURICULAR

El parentesco en primer grado con un familiar con diagnóstico de FA incrementa entre 2 y 3 veces el riesgo de padecerla, siendo 1.39 veces más si la FA se presentó antes de los 60 años de edad (56,104).

Dos patrones hereditarios están relacionados con la FA, el primero, de carácter familiar, monogénico y mendeliano; el segundo de carácter no familiar y multifactorial. Brugada et al en el año de 1997 fue el primero en reportar los primeros casos de FA con claro componente hereditario en 3 familias españolas (56). La alteración se ubica en el cromosoma 10q22-24 posiblemente a nivel del gen *DLG-5* perteneciente al complejo de proteínas MAGUK_s (membrane associated guanylate kinasa) encargado de regular varias de las señales intracelulares (56, 104,115).

Las formas familiares de FA se asocian con fallas en la expresión de los canales iónicos o con la disfunción de estos ya que alteran en el proceso de despolarización celular. (65) Los genes relacionados a ésta manifestación son:

La mutación del gen *KCNQ1* ubicada en el cromosoma 11p15-5 fue identificada por primera vez en 4 generaciones de familias chinas, que se transmite de forma autosómica dominante. Su alteración provoca la traslocación de adenina por guanina en el nucleótido 418 lo que lleva a la formación de serina en lugar de glicina con el consecuente defecto en la codificación de la subunidad alfa de los canales lentos de potasio (IKr). Esta variación incrementa la función del canal resultando en el acortamiento del potencial de acción, facilitando el proceso de reentrada. (115).

La mutación del gen *KCNE2* ubicado en el cromosoma 21q22, provoca el intercambio de citosina por timina en el nucleótido 79 expresando arginina por cisteína con la consecuente alteración en la producción de la proteína MiRP1 que es componente de la subunidad B en los canales IKr (115).

Alteraciones del gen *KCNJ2* provocan la síntesis inadecuada de la proteína V931 por el cambio de valina por isoleucina y la mutación del gen *KCNH2* ocasiona la sustitución de citosina por guanina en el nucleótido 1764 (115).

Dentro de la forma no familiar de transmisión los genes relacionados son:

La mutación en el gen *KCNE 1* causa la traslocación de adenina por guanina en la posición 112 y el cambio de glicina por serina produce alteraciones en el péptido minK componente estructural de los canales de K (115).

Mutaciones en el gen *GNB3* alteran la codificación de la subunidad B3 de la proteína G. (115).

El gen *SCN5A* es el encargado de codificar la subunidad alfa de los canales de sodio. Las personas portadoras del polimorfismo H558R se han asociado no solamente con el riesgo de desarrollar FA sino también con otras entidades como arritmias ventriculares, síndrome de QT largo, arritmias auriculares y bloqueo aurículo ventricular (65,115).

El gen *SERCA2a* encargado de la síntesis de las proteínas estructurales del retículo sarcoplasmático como la sarcolipina y fosfolamban son responsables por la regulación de la bomba de calcio ATPasa en el miocardio auricular y están relacionados con el desarrollo de FA). Del mismo modo, los genes que regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*T174M*, *M235T*, *G-6A*, *A-20C*, *G-152A*, y *G-217A* y *el A1166C* ligado al receptor tipo I de la angiotensina II), son importantes debido al rol proinflamatorio de la angiotensina y de la aldosterona sobre las células miocárdicas auriculares (115).

Alteraciones en el cromosoma 6q14-16 y en los genes *PITX2* y el *ZFHX3* del cromosoma 4q25 que intervienen en la morfogénesis auricular también han sido identificadas como responsables del desarrollo de FA (25,70).

Otro de los potenciales blancos son las alteraciones de las proteínas encargadas de mantener la adhesión celular, como la ankirina, que permite ligar a las estructuras de sostén pero que no

están involucradas directamente en la composición de los canales iónicos, su síntesis depende de la acción de dos genes que regulan la síntesis de 2 proteínas como son la ankirina B controlada por el gen *ANK2* y ankirina G regulada por el gen *ANK3*. La mutación del gen *ANK2* y la pérdida de la ankirina B se asoció a alteraciones del ritmo como síndrome de QT largo, bradicardia, muerte súbita y FA (65).

Las conexinas son componentes estructurales de los canales iónicos, por ejemplo, la conexina 43 (Cx43) identificada principalmente en el miocardio auricular y ventricular, y la conexina 40 (Cx40) que es más selectiva en el miocardio auricular de ahí que su deficiencia se asocia a mayor riesgo de desarrollar arritmias y de FA (8,115).

2.1.6 FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR FIBRILACION AURICULAR:

2.1.6.1 Hipertensión Arterial

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en personas con FA es de alrededor del 14% de los casos. La coexistencia de estas dos enfermedades incrementando el riesgo padecer FA en 1.8 veces más. Los varones con valores de presión arterial sistólica sobre los 130mmHg tienen mayor posibilidad de desarrollar FA que las mujeres (1.5 veces frente 1.4 veces) (14, 56,85). Así, por cada 20mmHg que aumenta la tensión arterial sobre el valor normal incrementa el riesgo de desarrollar FA en 1.26 veces más. La presión de pulso con intervalo superior a 60mmHg se asoció al incremento en 23,3% de la posibilidad de presentar FA. Por otro lado, la tensión arterial media (TAM) no tuvo mayor efecto en el progreso de la FA. (49,59,68, 95, 104).

2.1.6.2 Diabetes y síndrome metabólico

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM) presentan 2 veces más riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y de muerte frente a las personas no diabéticas (3,6,14,108).

La prevalencia de FA en pacientes con DM tipo 2 está entre el 24% a 40% y un incremento de 3% por cada año después de haber sido diagnosticado con DM tipo 2. Esta relación es más notoria en el sexo femenino (1.6 veces en mujeres frente a 1.4 veces en hombres). (32, 69)

Los pacientes con niveles de HbA1C mayor a 6.5% tienen 1.13 veces más riesgo de desarrollar FA. Así también, por cada 10mg/dL por encima de 125mg/dL de los niveles de glucosa en ayunas se asocian con 1.04 veces más riesgo de desarrollar FA. Sin embargo esta relación no es evidente con la glucosa posprandial (51, 52, 79, 83).

El probable mecanismo fisiopatológico de esta asociación se relaciona con disautonomía neurovascular, disfunción diastólica ventricular izquierda (75% de los pacientes diabéticos asintomáticos la presentan en estadios iniciales de la enfermedad) y posterior compromiso de la función sistólica; reducción en la velocidad de contracción y relajación ventricular, mediada por la disminución del uso de glucosa como fuente de energía a favor del consumo de ácidos grasos lo que hace que ciertos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva se incrementen promoviendo el aumento de la fibrosis a nivel del miocardio auricular mediada por la generación de AGEs al formar enlaces cruzados con el colágeno y la elastina y de esta forma aumentando más la disfunción cardíaca lo que llevará a un mayor proceso de remodelamiento y el apareamiento de nuevos circuitos de microentrada lo que a la larga facilitará el desarrollo de FA (16, 37, 48, 62, 78, 87, 94, 111, 112).

La hipoglucemia también se asoció con mayor riesgo de desarrollar FA sobretodo en pacientes tratados con insulina, esto se debe a la hipopotasemia inducida o por la reacción adrenérgica secundaria a los niveles bajos de glucosa. (17, 52, 53, 96).

2.1.6.3 Falla Renal

La Insuficiencia Renal Crónica terminal (IRCT) favorece al desarrollo de FA frente a personas con función renal normal. La prevalencia se encuentra entre el 7% a 27% con incidencia de 3.1 casos por cada 100 habitantes al año, aumentando a 3.2 veces en pacientes con tasa de filtrado glomerular entre 15 a 29 cc/Kg/minuto. El porcentaje de eventos cerebrovasculares y de mortalidad secundaria a estos se incrementa en 30% (22,50).

La microalbuminuria incrementa el riesgo de desarrollar FA en un 10%, probablemente por su asociación directa como marcador de isquemia celular auricular. (12, 14,59)

2.1.6.4 Peso

La obesidad y el sobrepeso tienen prevalencia de 31% y 65%, respectivamente en la población general. El IMC mayor o igual a 30 se asocia con riesgo 1.5 veces más alto de desarrollar FA, y por cada unidad que este aumenta por encima de 27 la posibilidad de presentar FA aumenta en 4%. La obesidad se asocia directamente con el incremento del diámetro auricular, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, aumento del volumen circulante efectivo, y mayor actividad humoral. Por otro lado, el antecedente de peso bajo al nacer en mujeres se asoció a mayor riesgo de desarrollar FA (19, 56, 14, 104, 33, 18, 97,81).

El mecanismo por el cual podría estar relacionado con el apareamiento de FA es que la grasa visceral es metabólicamente activa y existe un desequilibrio entre la producción de resitina la cual tiene un efecto proinflamatorio y proapoptótico (36, 95).

2.1.6.5 Talla

Personas con estatura por fuera de la media poblacional tienen mayor prevalencia de FA aumentando el riesgo hasta 1.3 veces, siendo los hombres los más vulnerables. En general las personas con talla baja presentaron 24% más riesgo de desarrollar FA y las personas con talla alta elevaron su riesgo hasta en 37%. Probablemente la causa de esta asociación se relaciona con el tamaño auricular (47, 56).

2.1.6.6 Enfermedad tiroidea

Los estudios epidemiológicos que asocian a la FA con hipertiroidismo varían en su grado de asociación con una prevalencias que oscilan entre 2% a 30%. El hipotiroidismo clínicamente manifiesto no se asocia con mayor riesgo de FA sin embargo la presencia de hipotiroidismo subclínico con valores de TSH mayores a $0.1\text{m}\mu\text{L}^{-1}$ se relacionaron con el aumento en 3 veces la probabilidad de desarrollar FA. (14, 56, 97).

2.1.6.7 Alteraciones cardiovasculares

En el pasado la presencia de enfermedad valvular cardiaca era la primera causa de FA. La presentación suele ser más precoz en pacientes con valvulopatía mitral comparado con aquellos que padecen de valvulopatía aórtica (56,74,95).

La insuficiencia cardiaca incrementa el riesgo de presentar FA entre 4.5 a 5.9 veces más, con un claro detrimento de la clase funcional del paciente. Así, el 10% de los casos son diagnosticados en clase funcional I, el 17% en clase funcional II, el 28% en clase funcional III y el 50% en clase funcional IV. La coexistencia de estos dos trastornos se asoció a la reducción del volumen minuto, mayor consumo de oxígeno, aumento de la arritmogénesis y empeoramiento del pronóstico de vida (14, 35, 100).

El antecedente de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) incrementa el riesgo de desarrollar FA entre 20% a 40%. La enfermedad isquémica silente aumenta en más de tres veces la posibilidad de desarrollar FA debido a la reducción gradual o abrupta del aporte sanguíneo con el consecuente apareamiento de apoptosis celular, y en último término fibrosis endocárdica (28, 105).

La identificación ecográfica de engrosamiento miointimal de las arterias carótidas se asocia con mayor riesgo de FA, especialmente en mujeres, aunque la presencia de placas ateroscleróticas no incrementó significativamente el riesgo de para inducir la enfermedad (123).

Otras miocardiopatías aumentan hasta en 10% el riesgo de generar FA; malformaciones congénitas como la comunicación interauricular aumenta en 10% a 15% la probabilidad de desarrollar FA. (124). La presencia de calcificaciones en la válvula mitral incrementó el riesgo de desarrollar FA en 1.6 veces más (56).

El incremento mayor o igual a 5mm del diámetro auricular evidenció un 39% más de riesgo para desarrollar FA, sin embargo la disminución del diámetro auricular también disminuyó la probabilidad de desarrollar la enfermedad en 71% de los casos (14, 56).

La caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se asoció con el incremento de desarrollar FA en 34%. Por cada 4mm de aumento del diámetro de la pared ventricular esta posibilidad incrementó en 28% (100).

La evidencia de disfunción diastólica en el ventrículo izquierdo incrementa el riesgo de desarrollar FA especialmente en pacientes ancianos y el riesgo es directamente proporcional al grado de disfunción ya que en los casos moderados y graves aumenta el riesgo entre un 12% a 20% más (11, 14, 56, 117, 123).

Otro antecedente cardiovascular de importancia es la enfermedad vascular periférica aterotrombótica la cual se asocia con un 11.5% de mayor riesgo de FA (43).

2.1.6.8 Dislipidemia.

Aún no está clara la relación entre la dislipidemia y el riesgo de presentar FA. En un estudio se evidenció que la disminución de los niveles de colesterol HDL se asoció con un incremento de 2.86 veces en las mujeres de padecer FA. Sin embargo, paradójicamente se encontró que los valores bajos de colesterol LDL se asoció a mayor riesgo de desarrollar FA y que los triglicéridos no tuvieron asociación con esta enfermedad (121).

2.1.6.9 Otros

La relación entre el consumo de alcohol y el apareamiento de FA fue descrita por primera vez por Ettinger en 1978. El alcohol afecta directamente al miocardio auricular porque promueve el aumento de la actividad adrenérgica, la disminución del tono vagal y el aumento del tiempo de conducción intraauricular. El consumo moderado de alcohol no se asoció con aumento en el riesgo de desarrollar FA, sin embargo, la ingesta superior a 35 bebidas por semana se asocia con el aumento del 5% de desarrollar esta enfermedad (19,56).

El tabaquismo se asocia con el aumento del riesgo en 1.4 veces más para desarrollar FA, a consecuencia de los cambios sobre el sistema de conducción auricular y la consecuente pérdida de la refractariedad celular inducidos por la nicotina (19,56).

Los niveles elevados de Proteína C Reactiva (RCP) se relacionan con el aumento en un 37% en el riesgo de desarrollar FA (56,100).

El consumo de café no se ha asociado con mayor riesgo de presentar FA sin embargo, su consumo incrementa el porcentaje de recidivas, secundario a cardioversión eléctrica en aproximadamente 50% de los casos. (24, 76, 77, 104). Otras situaciones como la ansiedad y el estrés y por ende el aumento de la síntesis de catecolaminas y activación del sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona se asociaron con mayor riesgo de desarrollar FA (76,100).

El antecedente de cirugía cardíaca incrementa también este riesgo. El 70% de los casos son diagnosticados como FA en los 4 primeros días posoperatorios y el 6% en los 6 días posteriores. La cirugía valvular se asoció a un 60% de riesgo, la colocación de puentes coronarios en un 40% y los procedimientos combinados en un 50%. Esta asociación condujo a mayor tiempo de hospitalización, readmisión a la unidad de cuidados intensivos, incremento del riesgo de ECV isquémico y aumento de los gastos hospitalarios (1, 5, 46, 72, 100).

El aumento en los niveles de NT-proBNP se asocia con mayor riesgo de FA, especialmente en pacientes obesos (14,71).

La actividad física excesiva es un factor de FA secundaria al incremento compensatorio del tamaño de las cámaras cardíacas, del aumento del tono vagal en reposo y del tono simpático durante el ejercicio, los trastornos hidroelectrolíticos, el uso de esteroides anabólicos y el acortamiento del período refractario hacen que sea más vulnerable al desarrollo de FA (59, 104).

La exposición a algunos antiarrítmicos, colinérgicos, simpaticomiméticos inhalatorios, metilxantinas, drogas que actúan a nivel del SNC y citostáticos se han asociado con mayor riesgo de desarrollar FA (86).

Diversos patrones electrocardiográficos como el aumento de la duración de la onda P, de los segmentos P-R, ST y del intervalo QTc así como la presencia de bloqueo de rama o desviación del eje cardíaco hacia la izquierda o el antecedente de arritmias supraventriculares han sido identificados como factor de riesgo para FA (55, 66, 87, 95).

CAPITULO 3

3.1. MATERIALES Y METODOS.

3.1.1. Recolección de datos

La verificación de la accesibilidad del estudio se efectuó mediante la preselección al azar de historias clínicas de pacientes con DM tipo 2. La prevalencia de Fibrilación Auricular fue en este grupo del 20%; en base a este resultado, se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo.

La identificación de las historias clínicas se realizó por medio de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y se incluyó todos los registros tipificados bajo el código E-11.

En el caso de identificarse en el registro de un paciente el diagnóstico de FA este diagnóstico se corroboró por medio del CIE-10 bajo la codificación de I-48, o por el diagnóstico clínico-electrocardiográfico expresado en la historia clínica.

Para la recolección de los datos se utilizó dos matrices preparadas por el autor. En la primera se incluyó los datos demográficos de cada paciente incluyendo el número de historia clínica. No se registró el nombre a quien pertenecía dicho registro para evitar sesgo de selección (ver anexo 1 al final del texto).

La segunda matriz incluyó los datos antropométricos y de laboratorio. Dentro de los datos antropométricos se registraron: peso, talla e índice de masa corporal, mientras que en los valores de laboratorio se consideraron: valores de glucosa en ayunas, glucosa posprandial, perfil lipídico y HbA1C desde el momento en que se hizo el diagnóstico de DM tipo 2 hasta el instante en que se diagnosticó la FA (ver anexo 2 al final del texto).

Los casos se seleccionaron a partir de un universo de 1000 pacientes diagnosticados de DM tipo 2 entre los años 2003-2011 en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1. De este

universo se seleccionaron 240 registros de los cuales 60 casos tuvieron diagnóstico de FA que no fuera secundaria a enfermedad isquémica coronaria, enfermedad valvular reumática, posterior a una cirugía cardíaca, por hipertiroidismo o por consumo previo de amiodarona. Los 180 pacientes restantes únicamente tuvieron diagnóstico de DM tipo 2. (Figura 1).

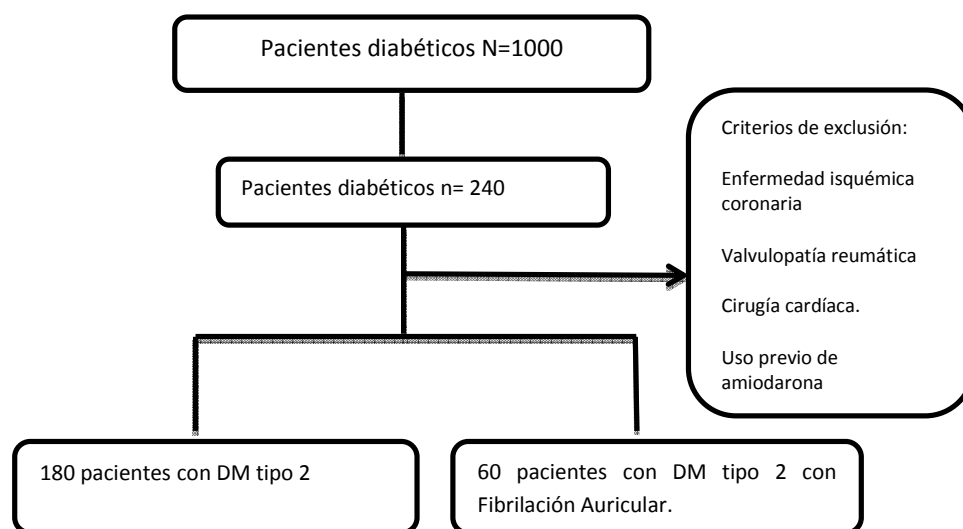


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

3.1.2. Aspectos bioéticos

El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital General de las Fuerzas Armadas Número 1 emitido el día 23 de Diciembre del 2011 mediante oficio N° 010-0015-HG-1-10CBE (ver anexo 3 al final del texto). Para este cometido, la obtención de la información estuvo respaldada bajo el principio de confidencialidad, conforme los artículos 11 y 12 de la Declaración de Helsinki para la investigación médica sobre sujetos humanos: “Artículo 11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación”. “Artículo 12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos, generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía

científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales usados en experimentos.”

3.1.3. Análisis de datos

Se realizó en el programa estadístico IBM SPSS 20 con licencia de la PUCE. Para fines de análisis, se obtuvo el promedio de los valores de glucosa en ayunas, glucosa posprandial, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y HbA1C desde el momento que los pacientes fueron diagnosticados de DM tipo 2 hasta el instante en que se hizo el diagnóstico de FA. Posteriormente estos datos fueron analizados como variables cualitativas nominales. En el caso de las variables glucosa en ayunas, glucosa posprandial y HbA1C se las clasificó de acuerdo a los niveles propuestos por la American Diabetes Association (ADA) ; para las variables triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL se las dividió conforme al “Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults” (ATP III). En relación a las medidas antropométricas se las clasificó de acuerdo al índice de masa corporal propuesto por la OMS; y los rangos de edad fueron operacionalizados de acuerdo al ciclo vital.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión y como prueba significancia se usó el score Z para diferencia de medias . En el caso de las las variables cualitativas se realizó porcentajes y como medidas de significancia se usó Chi cuadrado con corrección de Yates, score Z para diferencia de proporciones y test exacto de Fisher. Adicionalmente se realizó un análisis de regresión múltiple y regresión logística (13).

CAPITULO 4

4.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.1 Resultados

Al analizar los 240 pacientes con DM tipo 2 la media de edad fue de 67.6 años, con mayor porcentaje de mujeres, de raza mestiza y con nivel de escolaridad primaria. La prevalencia de FA fue del 25%. (Tabla1 y Tabla2).

TABLA 1 Distribución por porcentajes de acuerdo al sexo, raza, consumo de alcohol, consumo de tabaco, nivel de educación y diagnóstico de Fibrilación auricular en 240 pacientes diabéticos tipo 2 con y sin diagnóstico de Fibrilación Auricular del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre los años 2003-2011.

VARIABLE	PORCENTAJE
SEXO	
Masculino	91 (37.9%)
Femenino	149 (62%)
RAZA	
mestiza	237 (98.8%)
Indígena	3 (1.3%)
Consumo de alcohol	50 (20.8%)
Consumo de tabaco	34 (14.1%)
EDUCACION	
Primaria	115 (47.9%)
Secundaria	82 (34.2%)
Superior	15 (6.3%)
No refiere	28 (11.7%)
Fibrilación Auricular	60 (25%)

TABLA 2. Distribución por promedios de edad, talla, índice de masa corporal, glucosa en ayunas, glucosa posprandial, niveles de Triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, Hemoglobina glucosilada y número de controles en la consulta externa de endocrinología en 240 pacientes diabéticos tipo 2 con y sin diagnóstico de Fibrilación Auricular del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre los años 2003-2011.

PROMEDIO	POBLACION
Edad (años)	67,6
Talla (m)	1.55
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28.8
Glucosa en ayunas (mg/dL)	143.48
Glucosa posprandial (mg/dL)	170.89
Triglicéridos (mg/dL)	162.22
Colesterol HDL (mg/dL)	47.30
Colesterol LDL (mg/dL)	111.61
Hemoglobina glucosilada (mg/dL)	8.06
Número de controles (mg/dL)	8.5

Cuando se analizó los datos por grupos la media de edad fue de 78.33 años en los pacientes diabéticos con FA y de 64.07 años en los pacientes diabéticos que no desarrollaron FA ($p<0.001$). El consumo de alcohol (31.7% vs 17,2% $p<0.005$) y tabaco (28,3% vs 9,4% $p<0,05$) fue mayor en los pacientes con DM tipo 2 que desarrollaron FA. (Tabla 3 y Tabla 4).

Los pacientes diabéticos tipo 2 que desarrollaron FA tuvieron sobrepeso con un IMC mayor a 24 y la diferencia con los pacientes con DM 2 que no desarrollaron FA fue estadísticamente significativa (29,72 vs 24,89 $p<0,001$). (Tabla 4)

TABLA 3 Distribución por porcentajes de acuerdo al sexo, raza, consumo de alcohol, consumo de tabaco, nivel de educación en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin diagnóstico de Fibrilación Auricular (FA) del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre los años 2003-2011.

PORCENTAJE	POBLACION CON FA n=60	POBLACION SIN FA n=180	VALOR p
SEXO			
Masculino	30 (50%)	61 (33.9%)	0.01
Femenino	30 (50%)	119 (66.1%)	0.02
RAZA			
Mestizo	60 (100%)	177 (98.3%)	-
Indígena	0	3 (1.7%)	-
Consumo de alcohol	19 (31.7%)	31 (17.2%)	0.02
Consumo de tabaco	17 (28.3%)	17 (9.4%)	0.0002
EDUCACION			
Primaria	22 (36.7%)	93 (51.7%)	0.04
Secundaria	21 (35%)	61 (33.9%)	NS
Superior	7 (11.7%)	8 (4.4%)	0.04
No refiere	10 (16.7%)	18 (10%)	NS

TABLA 4. Distribución por promedios de acuerdo a la edad, talla, índice de masa corporal, glucosa en ayunas, glucosa posprandial, niveles de Triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, Hemoglobina glucosilada y número de controles en la consulta externa de endocrinología en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin diagnóstico de Fibrilación Auricular (FA) del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre los años 2003-2011.

PROMEDIO	POBLACION CON FA n=60	POBLACION SIN FA n= 180	VALOR p
Edad (años)	78.33	64.07	0.0001
Talla (m)	1.64	1.53	NS
Indice de masa corporal (Kg/talla ²)	24.89	29.72	0.0001
Glucosa en ayunas (mg/dL)	139.11	144.9	NS
Glucosa posprandial (mg/dL)	168.81	171.53	NS
Triglicéridos (mg/dL)	158.99	163.16	NS
Colesterol HDL (mg/dL)	44.64	48.11	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	111.32	111.69	NS
Hemoglobina glucosilada (%)	8.05	8.068	NS
Número de controles	10.98	7.72	0.01

Cuando se analizó los gráficos por frecuencias se encontró que los pacientes diabéticos que desarrollaron FA tuvieron una talla mayor a 1.64m, glucosa (67.4%) en ayunas mayor a 125mg/dL (68.3%), colesterol HDL menos a 40mg/dL (33,3%) y niveles de HbA1C mayores a 7% (81,7%). Otros parámetros considerados fueron los niveles de glucosa posprandial, colesterol LDL, triglicéridos y número de controles por consulta externa de endocrinología (Figura 2).

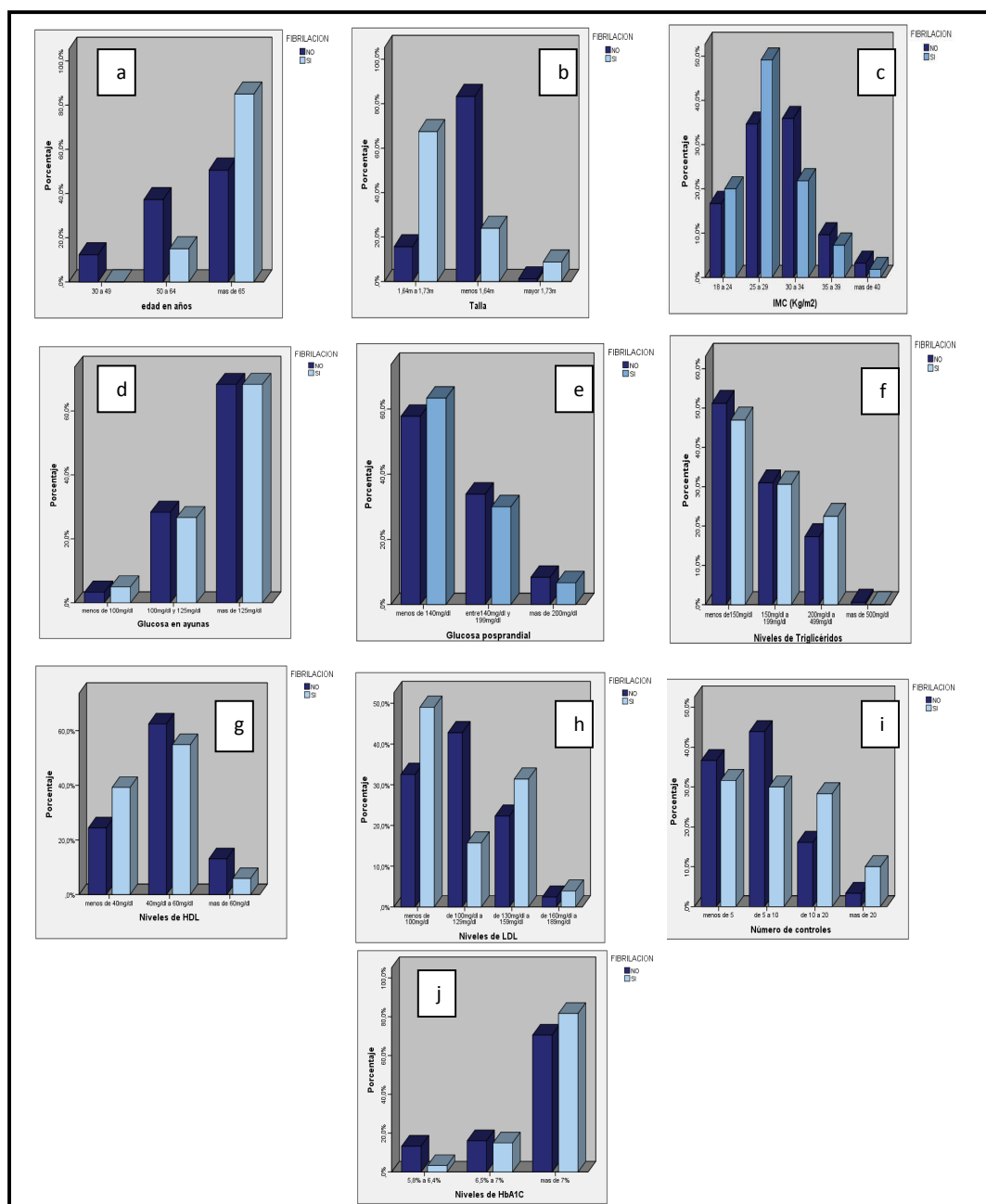


FIGURA 2. Intervalos de edad (a), talla (b), índice de masa corporal (c), glucosa en ayunas (d), glucosa posprandial (e), triglicéridos (f), colesterol HDL (g), colesterol LDL (h), número de controles (i), niveles de hemoglobina glucosilada (j) de pacientes diabéticos tipo 2 con y sin Fibrilación Auricular del Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre los años 2003-2011.

La regresión múltiple incluyó variables cualitativas como el sexo, consumo de alcohol tabaco y variables cuantitativas como la talla, peso, niveles de glucosa en ayunas, glucosa posprandial, niveles de colesterol HDL, LDL, triglicéridos y HbA1C. Este análisis determinó que las personas diabéticas mayores de 65 años de edad, de sexo femenino, con talla >1,64m, en sobrepeso, con antecedente de consumo de tabaco, niveles de glucosa en ayunas >125mg/dL, niveles de colesterol HDL >40mg/dL y HbA1C mayor e 7% tuvieron mayor probabilidad de desarrollar FA con significancia estadística ($p<0,05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de OR (95% IC) para determinar el riesgo de desarrollar Fibrilación Auricular en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

VARIABLES	OR	IC95%		VALOR p
		L INFERIOR	LSUPERIOR	
Sexo femenino	1.95	1.06	2.53	0.03
Talla >1.64m	8.02	2.8	10.2	0.001
Normopeso	0.83	0.75	0.92	0.003
Tabaco	3.79	1.79	8.04	0.006
Glucosa en ayunas < 125mg/dL	0.98	0.96	0.99	0.03
Colesterol HDL >40mg/dL	0.86	0.77	0.96	0.006
HbA1C > 7%	4.6	1.2	22	0.04
Alcohol	0.5	-	-	NS
Glucosa posprandial	1.02	-	-	NS
Triglicéridos	0.98	-	-	NS
Colesterol LDL	0.9	-	-	NS

4.1.2 Discusión

Este estudio demostró que la DM2 es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de FA, especialmente en aquellos pacientes mayores a 65 años de edad con inadecuado control determinado por niveles de HbA1C superiores al 7%. (Tabla 5)

En este estudio se identificó una prevalencia del 25% de estas dos enfermedades y 4.6 veces más riesgo de que un diabético mal controlado pueda desarrollar FA (Tabla 1 y Tabla 5). Estos dos hallazgos son similares a los encontrados en estudios previos como el de Gbadebo y col (2011) o de Kannel y col (2008), en los cuales identificaron una coexistencia de estas dos enfermedades entre el 24% al 40% de los casos estudiados con un riesgo acumulado de 3 veces más de desarrollar FA frente al grupo no diabético. En relación a la edad la media fue de 78.3 años (Tabla 3) lo que se relaciona con trabajos anteriores como el de Bakal JA y col (2011), en el cual el promedio de edad fue de 73 años, mientras que en los pacientes diabéticos que no desarrollaron FA tuvieron una media de edad menor (64.07 años).

Es importante determinar que en este trabajo se utilizó como punto de corte para la HbA1C valores superiores a 7%, ya que en otros estudios como los de Huxley and col (2011,2012), se puso como punto de corte niveles de HbA1C mayor de 6.5%. Esto es relevante ya que el objetivo del presente estudio fue determinar si el mal control diabético podía ser factor de riesgo para desarrollar FA, a diferencia del estudio antes mencionado que consideró a pacientes diabéticos de reciente diagnóstico. También, es importante especificar que al igual que los estudios de Huxley and col (2011, 2012) los valores de HbA1C inferiores a 6.5% no alcanzaron significancia estadística por lo que se puede colegir que el estado de prediabetes no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de FA.

Otro aspecto es la asociación de FA y los niveles de glucosa en ayunas y posprandial. En este estudio se identificó que los niveles de glucemia en ayunas menores a 125mg/dL es factor de protección. Situación que se corrobora en hallazgos previos como los obtenidos por Huxley y

col (2011,2012) en los cuales los niveles de glucosa en ayunas superiores a 125mg/dL aumenta el riesgo de presentar FA en 1.04 veces. Sin embargo, y al igual que este estudio no se logró demostrar que la glucosa posprandial tenga relación directa con FA (Tabla 5).

La base fisiopatológica de estos hallazgos radica en que probablemente el estado de glucotoxicidad sobre el miocardio llevan a la célula a usar fuentes alternativas de energía que desencadena una serie de eventos como la activación de varios productos proinflamatorios, la generación de AGEs, aumento del remodelamiento cardíaco; que se manifiesta en disfunción neurovascular y la consecuente generación de FA.

Además, de estos hallazgos se pudo constatar que otros factores como el sexo, el consumo de cigarrillo, el peso, la talla y los niveles de colesterol HDL fueron factores de riesgo o de protección independientes para el desarrollo de FA (Tabla 5).

Cuando se evaluó la relación existente de la FA en pacientes con DM tipo 2 se encontró que era más frecuente en personas de sexo femenino (Tabla 3), lo cual es contradictorio con la bibliografía internacional que señala una mayor prevalencia de FA con varones. Sin embargo, al igual que lo descrito por Nichols y col (2010) en personas diabéticas que llegan a desarrollar FA, esta relación se invierte, probablemente por la disminución de la síntesis de estrógenos como hormona cardioprotectora.

El peso y la talla también son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de FA. En este estudio la mayor parte de pacientes diabéticos que desarrollaron FA tuvieron sobrepeso (Tabla 4), lo que es concordante con los hallazgos de Dublin y col (2008), en los cuales entre el 31% y el 61% de los pacientes que desarrollaron FA presentaron obesidad y sobrepeso. En relación a la talla se sabe por estudios como el de Hanna y col (2006), que las personas con talla mayor a 1.82m con antecedente de disfunción ventricular izquierda tuvieron 31.7% de riesgo mayor para desarrollar FA. En este estudio se evidenció que las

personas con talla mayor a 1.64m tuvieron 8 veces más riesgo de presentar FA (Tabla 5), no obstante sería importante corroborar esta relación con estudios dirigidos para este fin.

El consumo de cigarrillo se asocia con 1,4 veces más riesgo de desarrollar FA en pacientes diabéticos tal como lo demuestran los hallazgos de Kannel y col (2008) y de Chen y col (2007). En nuestro caso, esta asociación fue de 3,79 (Tabla 5). Esto podría deberse a que el consumo de cigarrillo en la población sujeta a esta investigación sea mayor. No obstante no se pudo constatar esta hipótesis ya que en los registros de los pacientes no constó ni el tiempo ni la cantidad de paquetes de cigarrillo por año que consumida por ellos.

A diferencia de otros estudios, este trabajo no pudo demostrar que el consumo de alcohol sea un factor de riesgo independiente para desarrollar FA en pacientes diabéticos tipo 2. Las razones más importantes podrían estar en relación al subregistro de este dato en la historia clínica o por la negativa del paciente a admitir su consumo por el estigma que esto le pudiera provocar.

En relación a los niveles de colesterol HDL se sabe que valores superiores a 40mg/dL son factor protector para el desarrollo de FA, como describieron Watanabe y col (2011), situación que fue corroborada en este trabajo (Tabla 5) sin embargo, las otras fracciones lipídicas como el colesterol LDL y los triglicéridos no alcanzaron significancia estadística. Considerando estos resultados se debería investigar más a fondo esta relación.

Las mayores fortalezas de este estudio radican en que por primera vez se determinó la prevalencia de estas dos enfermedades en nuestra población, además se corroboró que el mal control de la DM tipo 2 puede desencadenar de forma independiente FA. Sin embargo, también presentó varias debilidades. En primer lugar al ser un estudio retrospectivo de prevalencia es difícil interpretar la relación causa- efecto por lo que la información sobre los factores de riesgo y los eventos es simultánea y las variables son difíciles de controlar lo que

lo hace susceptible de sesgos. En segundo lugar cuando se realizó el análisis por regresión múltiple se encontró que algunas variables como la talla, el consumo de tabaco y los niveles de HbA1C presentaron Intervalos de Confianza amplios lo que podría estar en relación con el tamaño reducido de la muestra.

CAPITULO 5

5.1 CONCLUSIONES.

- La prevalencia de FA en pacientes con DM tipo 2 fue del 25%
- El control inadecuado de la DM tipo 2 determinado por los niveles de HbA1C mayores a 7% son factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA en personas mayores de 65 años de edad.
- Los niveles de glucosa en ayunas superiores a 125mg/dL constituyen un elemento de riesgo independiente para el desarrollo de FA en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 65 años de edad.
- El sexo femenino, el peso, la talla, el consumo de tabaco y los niveles de colesterol HDL constituyen factores de riesgo o de protección independientes para el desarrollo de FA en pacientes con DM tipo 2.

5.2 RECOMENDACIONES

- Realizar estudios prospectivos que ratifiquen la asociación entre FA y DM tipo 2.
- Ejecutar estudios epidemiológicos a gran escala que puedan determinar si existe relación entre la talla y mayor riesgo de desarrollar FA.
- Identificar cual es el verdadero efecto que tiene los niveles de colesterol LDL y triglicéridos como probable causa de FA.

REFERENCIAS

1. Adam O, Neuberger HR, Böhm M, Laufs U. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation*. 2008 Sep 16; 118(12):1285-93.
2. Allessie M, Boyden P, A. Camm J, Kléber, A, Lab M, Legato M, et al. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2001; 103:769-777.
3. Amin AN, Jhaveri M, Lin J. Incremental cost burden to US healthcare payers of atrial fibrillation/atrial flutter patients with additional risk factors. *Adv Ther*. 2011 Oct; 28(10):907-26.
4. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell*. 2012 Mar 16; 148(6):1160-71.
5. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. A comparison of outcome in patients with preoperative atrial fibrillation and patients in sinus rhythm. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct; 92(4):1391-5
6. Badaru A, Pihoker C. Type 2 diabetes in childhood: clinical characteristics and role of β -cell autoimmunity. *Curr Diab Rep*. 2012 Feb; 12(1):75-81.
7. Bakal JA, Ezekowitz JA, McAlister FA. *Am Heart J*. The epidemiology of atrial fibrillation in adults depends on locale of diagnosis. 2011 May; 161(5):986-992.
8. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jul; 121(2):43-55.
9. Bartz S, Freemark M. Pathogenesis and prevention of type 2 diabetes: parental determinants, breastfeeding, and early childhood nutrition. *Curr Diab Rep*. 2012 Feb; 12(1):82-7.
10. Basha B, Samuel SM, Triggle CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp Diabetes Res*. 2012.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8; 98(10):946-52.
12. Böhm M, Thoenes M, Neuberger HR, Gräber S, Reil JC, Bramlage P, Volpe M. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2009 Jun; 30(11):1364-71

13. Buitrón R. Técnicas de análisis de datos en epidemiología y bioestadística. Quito, PUCE, primera edición, 2003.
14. Camm J, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010; 31:2369–2429.
15. Camm J. Quality of Life in patients with Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(12):1393-5.
16. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, Prior DL, Yii M, Kenny JF, Newcomb AE, et al. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Sep 19;10:80.
17. Celebi S, Celebi O, Aydogdu S, Diker E. A peculiar medical cardioversion of atrial fibrillation with glucose infusion--a rare cause of atrial fibrillation: hypoglycemia. *American Journal of Emergency Medicine*. 2011; 29:134.e1-134.e3.
18. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008 May 20; 117(20):2583-90.
19. Chen L, Shen W. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm*. 2007;4: 1-6.
20. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes*. 2004 Dec; 53 Suppl 3: 34-38.
21. Cho LW. Metabolic syndrome. *Singapore Med J*. 2011 Nov; 52(11):779-85.
22. Chou CY, Kuo HL, Wang SM, Liu JH, Lin HH, Liu YL, Huang CC. Outcome of atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr; 25(4):1225-30.
23. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, Charlton-Menys V, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes*. 2011 Sep; 60(9):2379-85.
24. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, Buring JE, Albert CM. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1730-6

25. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2010 Aug 24; 122(8):764-70.
26. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012 Apr 5.
27. De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010 Sep 13; 170(16):1450-5.
28. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, Devecchi P. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail*. 2007 May; 9(5):502-9.
29. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004 Jul; 88(4):787-835.
30. Departamento de Investigación y Epidemiología. Ecuador: Diez Primeras Causas de Morbilidad y Mortalidad en el año 2009 y Evolución de las Diez Primeras causas de Mortalidad 1979-2009. Quito, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, primera edición, 2011.
31. Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, Reinecke M. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec; 54(2): 108-13.
32. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009 May; 30(9):1128-35.
33. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 27; 166(21):2322-8.
34. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes?. *Diabetologia*. 2009 Sep; 52(9):1714-23.
35. Falcão-Pires I, Palladini G, Gonçalves N, van der Velden J, Moreira-Gonçalves D, Miranda-Silva D, et al. Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. *Basic Res Cardiol*. 2011 Sep; 106(5):801-14

36. Faloia Emanuela, Michetti Grazia, De Robertis Marco, Luconi Maria Paola, Furlani Giorgio, and Boscaro Marco, "Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome," *Journal of Nutrition and Metabolism*, vol. 2012.
37. Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, Rienstra M, Dallmeier D, Schnabel RB, et al. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 1; 109(1):87-90.
38. Franks PW. Gene \times environment interactions in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec; 11(6):552-61.
39. Friberg L, Rosenqvist M. Cardiovascular hospitalization as a surrogate endpoint for mortality in studies of atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort Study of Atrial Fibrillation. *Europace*. 2011 May; 13(5):626-33.
40. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Sep; 95(5):855-73.
41. Gbadebo T, Okafor H, Darbar D. Differential impact of race and risk factors on incidence of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2011 July; 162(1):31-37.
42. Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *Int J Endocrinol*. 2012.
43. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008 Nov; 156(5):855-63, 863.
44. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart*. 2009; 95:102-106.
45. Guazzi M, Belletti S, Bianco E, Lenatti L, Guazzi MD. Endothelial dysfunction and exercise performance in lone atrial fibrillation or associated with hypertension or diabetes: different results with cardioversion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Aug; 291(2):921-8.
46. Guler N, Ozkara C, Dulger H, Kutay V, Sahin M, Erbilin E, Gumrukcuoglu HA. Do cardiac neuropeptides play a role in the occurrence of atrial fibrillation after coronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb; 83(2):532-7.
47. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Beshai JF, Langberg JJ. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18; 47(8):1683-8.

48. Hatzinikolau E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Papanas N, Halikias G, et al. Lone atrial fibrillation and inflammation: could an inflammation marker predict the recurrences? *Europace Supplements*. 2005.
49. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24; 54(22):2023-31.
50. Hohnloser SH, Connolly SJ. Atrial fibrillation, moderate chronic kidney disease, and stroke prevention: new anticoagulants, new hope. *Eur Heart J*. 2011 Oct; 32(19):2347-9.
51. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012 Jan; 98(2):133-8.
52. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Pankow JS, Selvin E. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2011 Sep 19.
53. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):56-62
54. Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. *Arch Iran Med*. 2012 Apr; 15(4):239-46.
55. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007 Jun 19; 115(24):3050-6.
56. Kannel W, Benjamin E. Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin N Am*. 2008;92:17-40.
57. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Tsuneda T, Sagara K, Takamura M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates diabetes-induced atrial structural remodeling. *J Cardiol*. 2011 Sep;58(2):131-6
58. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May 23.
59. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a

- report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2011 Jul 26.
60. Kishore P, Kim SH, Crandall JP. Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? *Curr Diab Rep*. 2012 Jun; 12(3):255-64.
 61. Koopman RJ, Swofford SJ, Beard MN, Meadows SE. Obesity and metabolic disease. *Prim Care*. 2009 Jun; 36(2):257-70.
 62. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Panda S, Modi KD. Effect of diabetes on alteration of metabolism in cardiac myocytes: therapeutic implications. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Nov; 13(11):1155-60.
 63. Kourliourus A, Sevelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009; 157:243-252.
 64. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995 May; 98(5):476-84.
 65. Lehnart S, Ackerman M, Benson W, Brugada R, Clancy C, Donahue K, et al. Inherited Arrhythmias. A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus Report About the Diagnosis, Phenotyping, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Approaches for Primary Cardiomyopathies of Gene Mutations Affecting Ion Channel Function. *Circulation*. 2007; 116:2325-2345.
 66. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998 Sep; 19(9):1294-320.
 67. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002 Apr; 23(2):201-29.
 68. Liu T, Zhang X, Korantzopoulos P, Wang S, Li G. Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Intern Med*. 2011; 50: 799-803.
 69. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2011 Jul; 97(13):1034-40.
 70. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010 Nov 24; 304(20):2263-9.

71. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011 May;13(5):634-9.
72. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2011 Aug 6.
73. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, Fox ER, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010 Nov 16; 122(20):2009-15.
74. Markides V, Schilling R. Atrial Fibrillation: Classification, pathophysiology, mechanism and drug treatment. *Heart*. 2003.
75. Márquez M, Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, Cazares-Campos I, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex* .2009;79:18-25
76. Mattioli A, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and development, spontaneous cardioversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace*. 2005; 7:211-220.
77. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, Nardi S, Leggio M, De Cristofaro R, et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace*. 2009 Jul; 11(7):902-9.
78. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 3; 59(14):1295-301.
79. Movahed M, Hashemzadeh M, Jamal M. Diabetes Mellitus increases the risk for atrial fibrillation and flutter. *Europace Supplements*. 2005.
80. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005 Dec 7; 105(3):315-8.
81. Nagarakanti R, Saksena S, Hettrick D, Koehler JL, Grammatico A, Padeletti L. Progression of new onset to established persistent atrial fibrillation: an implantable device-based analysis with implications for clinical classification of persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Oct; 32(1):7-15

82. Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, Darrow LA, Kleinbaum D, Jones DP, Dudley SC Jr. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem*. 2007 Sep; 53(9):1652-7.
83. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):18
84. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes*. 2010 Aug; 59(8):2027-32.
85. Ostgren CJ, Merlo J, Råstam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab*. 2004 Sep; 6(5):367-74.
86. Parvez B, Darbar D. Lone AF - etiologic factors and genetic insights into pathophysiology. *J Atr Fibrillation*. 2010 Dec 1; 1(12):675-684.
87. Pfister R, Michels G, Cairns R, Schneider CA, Erdmann E. Incidence of new onset bundle branch block and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes and macrovascular disease: an analysis of the PROactive study. *Int J Cardiol*. 2011 Dec 1; 153(2):233-4.
88. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3):813-23.
89. Position Statement: American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* January 2012 35:S64-S71.
90. Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, Seoane-Blanco A, Moure-González M, Varela-Román A, et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 14; 157(3): 441.
91. Rasoli S, Kakouros N, Harling L, Gukop P, Soni M, Athanasiou T, Kourliouros A. Antioxidant vitamins in the prevention of atrial fibrillation: what is the evidence? *Cardiol Res Pract*. 2011.
92. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Jan-Feb;21(1):3-14
93. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, Zhang Q. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29; 366(13):1209-17.

94. Ren J, Ceylan-Isik AF. Diabetic cardiomyopathy: do women differ from men? *Endocrine*. 2004 Nov; 25(2):73-83.
95. Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, Frankel DS, Vasan RS, Levy D, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2012 Jan;163(1):119-124
96. Romano S, Di Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, Penco M. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Dec 16; 9:89.
97. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol*. 2002 Apr; 55(4):358-63.
98. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012 Mar 2; 148(5):852-71.
99. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace*. 2010 May; 12(5):649-54
100. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines Part I. *Europace*. 2011; 13 (5): 610-625
101. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Dec 20;1498(2-3):99-111
102. Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer P, Katus H, Thomas D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vascular Health and Risk Management*. 2011; 7:193-202.
103. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25; 55(21):2299-307.
104. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008 Jun; 10(6):668-73.
105. Shotan A, Garty M, Blondhein DS, Meisel SR, Lewis BS, Shochat M. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS). *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):309-17

106. Sinclair A, Viljoen A. The metabolic syndrome in older persons. *Clin Geriatr Med*. 2010 May; 26(2):261-74.
107. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*. 2012.
108. Soran H, Younis N, Currie P, Silas J, Jones I, Gill G. Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Q J Med*. 2008; 101:181-187.
109. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2011 Sep 22
110. Stewart S, Hart C, Hole D, McMurray J. A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *AmJ Med*. 2002; 113:359 –364.
111. Stratmann B, Tschöpe D. Atrial fibrillation and diabetes mellitus. Correlation, co-existence, and coagulation therapy. *Herz*. 2012 May; 37(3):258-63.
112. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res*. 2010 Jan; 1(1):10-1.
113. Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure - Difficulties with relaxation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Apr 12.
114. Puri R, Kataoka Y, Uno K, Nicholls SJ The distinctive nature of atherosclerotic vascular disease in diabetes: pathophysiological and morphological insights.. *Curr Diab Rep*. 2012 Jun; 12(3):280-5.
115. Thomas G, Lerman BB. Expanding the Role of Statins in Post-Operative Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011 Sep 26 (datos no publicados).
116. Tsai C, Lai L, Hwang J, Lin J, Chiang F. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52:241-250.
117. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Jun;35(2):371-84
118. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation.The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Feb;89 (2):724-30.

119. Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, Lambrinoudaki I, Sifakis S, Creatsas G. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:458610.
120. Wang Z, Jiang Y, Liu N, Ren L, Zhu Y, An Y, Chen D. Advanced glycation end-product N ϵ -carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes. *Atherosclerosis*. 2012 Apr; 221(2):387-96.
121. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008 Mar 11; 117(10):1255-60.
122. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association Between Lipid Profile and Risk of Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2011
123. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011; 75(12):2767-74.
124. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol*. 2002 May 1; 155(9):819-26.
125. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med*. 2001 Nov; 250(5):382-9.
126. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011 Oct; 13(10):1375-85
127. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7; 41(9):1547-53.
128. Yan SF, Yan SD, Herold K, Ramsamy R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products and the cardiovascular complications of diabetes and beyond: lessons from AGEing. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Sep; 35(3):511-24.
129. Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Lange D, Zakliczynska H, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Paradox of advanced glycation end-products in late cardiac biopsies of heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011 Oct; 43(8):3058-60.
130. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol*. 2012 Jan; 107(1):237.

ANEXOS

ANEXO 1: Matriz utilizada para la recolección de datos demográficos

VARIABLE	INDICADOR
SEXO	
EDAD	
RAZA	
NUMERO DE CONTROLES POR CONSULTA DE ENDOCRINOLOGIA	
AÑO DE DIAGNOSTICO DE LA FIBRILACION AURICULAR	
AÑO DE DIAGNOSTICO DE LA DIABETES	
CONSUMO Y TIPO DE ALCOHOL (SI O NO)	
CONSUMO Y NUMERO DE UNIDADES DE CIGARRILLO (SI O NO)	
TIEMPO QUE CONSUME O CONSUMIO ALCOHOL	
TIEMPO QUE CONSUME O CONSUMIO CIGARRILLO	
NIVEL DE ESCOLARIDAD	
ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDIACA.	
ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CORONARIA.	

HISTORIA CLÍNICA NÚMERO:

ANEXO 2: Matriz utilizada para la recolección de datos antropométricos y de laboratorio.

TABLA 2 RECOLECCION DE VARIOS DATOS

[illegible]